



REC'D 31 MAR 2003

WIPO PCT

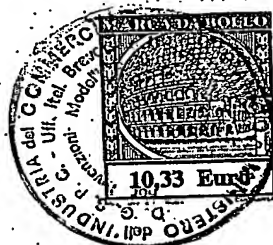
**Ministero delle Attività Produttive**  
*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*  
*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*  
*Ufficio G2*

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. **MI2002 A 000515**

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



Roma, il **03 FEB. 2003**

IL DIRIGENTE

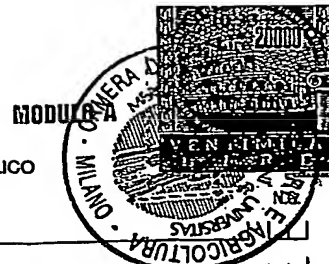
*Elena Pirelli*  
Sig.ra E. Pirelli

**BEST AVAILABLE COPY**

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **JAGOTEC AG**  
Residenza **MUTTENZ CH** codice **MI**  
2) Denominazione **\_\_\_\_\_**  
Residenza **\_\_\_\_\_** codice **\_\_\_\_\_**

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Dr. Diego Pallini ed altri** cod. fiscale **\_\_\_\_\_**  
denominazione studio di appartenenza **Notarbartolo & Gervasi S.p.A.**  
via **C.so di Porta Vittoria** n. **9** città **Milano** cap **20122** (prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via **\_\_\_\_\_** n. **\_\_\_\_\_** città **\_\_\_\_\_** cap **\_\_\_\_\_** (prov) **\_\_\_\_\_**

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scf) **A61K** gruppo/sottogruppo **9/22**

**Sistema per il rilascio controllato di uno o più principi attivi**

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA **12/03/2002** N° PROTOCOLLO **\_\_\_\_\_**

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **CONTE Ubaldo** 3) **\_\_\_\_\_**  
2) **MAGGI Lauretta** 4) **\_\_\_\_\_**

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione tipo di priorità numero di domanda data di deposito allegato S/R  
1) **nessuna** **\_\_\_\_\_** **\_\_\_\_\_** **\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_** **\_\_\_\_\_**  
2) **\_\_\_\_\_** **\_\_\_\_\_** **\_\_\_\_\_** **\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_** **\_\_\_\_\_**

| SCIOGLIMENTO RISERVE |                |
|----------------------|----------------|
| Data                 | N° Protocollo  |
| ____/____/____       | ____/____/____ |
| ____/____/____       | ____/____/____ |

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

**nessuna**



DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) **2** **PROV** n. pag. **31** riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) .....  
Doc. 2) **2** **PROV** n. tav. **01** disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....  
Doc. 3) **1** **RIS** lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale .....  
Doc. 4) **0** **RIS** designazione inventore .....  
Doc. 5) **0** **RIS** documenti di priorità con traduzione in italiano .....  
Doc. 6) **0** **RIS** autorizzazione o atto di cessione .....  
Doc. 7) **0** nominativo completo del richiedente

| SCIOGLIMENTO RISERVE       |                |
|----------------------------|----------------|
| Data                       | N° Protocollo  |
| ____/____/____             | ____/____/____ |
| ____/____/____             | ____/____/____ |
| ____/____/____             | ____/____/____ |
| ____/____/____             | ____/____/____ |
| confronta singola priorità |                |
| ____/____/____             | ____/____/____ |

8) attestati di versamento, totale lire

**CINQUECENTOESSANTACINQUEMILA. = (DUECENTONOVANTINO/80 €)**

obbligatorio

COMPILATO IL **12/03/2002**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

**Diego Pallini**

CONTINUA SI/NO **NO**

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO**

**MILANO**

codice **15**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

**MI2002A 000515**

Reg. A.

L'anno **DUEMILAUNO**

**DUEMILADUE**

**BODICI**

**MARZO**

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di brevetto per invenzione industriale, depositando in duplice copia, e in numero di **00** fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE  
**M. CORTONESI**

## RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 000515 REG. A

DATA DI DEPOSITO

12/03/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

  /  /  

## D. TITOLO

Sistema per il rilascio controllato di uno o più principi attivi

## L. RIASSUNTO

Viene descritto un nuovo sistema di rilascio in grado di cedere una o più sostanze attive in esso veicolate ad una velocità e per una durata predeterminate. Tale sistema è costituito da una compressa farmaceutica, rivestita con un film di materiale polimerico impermeabile e insolubile in fluidi acquosi. Caratteristica fondamentale dell'invenzione è il fatto che sul film di rivestimento della compressa vengono praticate mediante utilizzo di un raggio laser di opportuna potenza ed intensità una o più aperture di dimensioni e forma geometrica precisamente determinate in modo tale che il principio attivo contenuto nel sistema terapeutico possa essere rilasciato soltanto dalla superficie della compressa esente dal rivestimento alla velocità e nei tempi voluti. Viene anche descritta la tecnologia produttiva di tali sistemi.

## M. DISEGNO



Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo :

" Sistema per il rilascio controllato di uno o più principi attivi "

a nome di: JAGOTEC AG

con sede in: MUTTENZ (SVIZZERA)

Inventori designati: CONTE Ubaldo, MAGGI Lauretta

\* \* \* \* \*

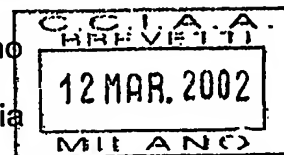
MI 2002 A 0 0 0 5 1 5

## STATO DELL'ARTE

Il rilascio di una sostanza attiva in un sito specifico d'azione e la possibilità di liberare tali sostanze attive con una velocità programmabile "a priori" ed in un intervallo di tempo predeterminabile mediante opportuni test di controllo "in vitro" costituisce certamente uno dei settori di maggior sviluppo nella tecnologia farmaceutica.

Ricerche di questo tipo sono infatti state effettuate e continuano ad essere effettuate in molti settori applicativi che comprendono il rilascio controllato di farmaci, di integratori alimentari, di antiparassitari, il campo agricolo, per il rilascio prolungato di fertilizzanti, diserbanti, insetticidi, lumachicidi e/o agenti di protezione specifici per determinate colture, il campo veterinario. Certamente però il settore nel quale la ricerca ha portato alle più innovative realizzazioni è il settore dei farmaci per uso umano.

La sempre difficile ricerca di nuove molecole attive (New Chemical Entities), caratterizzata da investimenti molto onerosi ad elevatissimo rischio, ha indotto, soprattutto nell'ultimo decennio, l'industria farmaceutica a studiare ed a sviluppare nuovi sistemi e dispositivi di somministrazione in grado di cedere sostanze attive, già note ed



*[Firma manoscritta]*

utilizzate in terapia, a velocità controllata, regolabile e programmabile. Questo approccio consente di ottenere risultati a volte sorprendenti nel migliorare gli effetti terapeutici.

Inoltre la disponibilità di nuovi sistemi e dispositivi di somministrazione risulta particolarmente ben accetta ai pazienti in quanto consente terapie mirate, semplificazione dello schema posologico e notevoli benefici per i pazienti che possono utilizzare, soprattutto per terapie di malattie croniche, farmaci con una posologia che può essere ridotta ad una sola somministrazione al giorno aumentando notevolmente la compliance del soggetto, soprattutto nel caso di persone anziane.

Uno degli aspetti fondamentali della innovatività delle forme farmaceutiche e/o dei sistemi a cessione controllata messi a punto è anche la possibilità di direzionare (targeting) il rilascio del farmaco (o della sostanza attiva) in un sito specifico d'azione e di liberare tali sostanze attive con una velocità programmabile mediante opportuni test di controllo "in vitro".

Infatti, uno dei settori più sviluppati è stato quello delle forme farmaceutiche e sistemi terapeutici in grado di rilasciare la sostanza attiva con una velocità costante in un intervallo di tempo programmato.

E' evidente che veicolare un principio attivo in un sistema in grado di controllare la velocità di cessione in vivo determina numerosi vantaggi terapeutici quali mantenere una concentrazione plasmatica costante all'interno della finestra terapeutica per un periodo di tempo prolungato evitando così le fluttuazioni dei livelli plasmatici legati alle somministrazioni ripetute di forme farmaceutiche convenzionali (a rapido



rilascio) e riducendo gli effetti collaterali e le manifestazioni indesiderate.

Nell'ambito delle forme farmaceutiche per uso orale, fra i problemi più difficili da risolvere nel settore del rilascio modificato (controllato e rallentato), è costituito dal controllo del rilascio di principi attivi o di sostanze attive aventi un'elevata solubilità in ambiente acquoso.

Nel settore farmaceutico, moltissime sono state le realizzazioni e molteplici sono i brevetti descriventi la preparazione di forme farmaceutiche in grado di cedere il principio attivo con una cinetica di ordine zero, cioè ad una velocità costante nel tempo, e per un periodo di tempo programmato.

In particolare moltissime delle realizzazioni note ed utilizzate in terapia sono costituite, nella sua più semplice esecuzione, da una matrice idrofila contenente un farmaco ed opportuni eccipienti polimerici in grado di consentire la liberazione del principio attivo in forma modulata (cioè in forma ritardo). In tali sistemi matriciali il principio attivo è disperso in una matrice polimerica; dalle caratteristiche chimico fisiche dei componenti dipende il meccanismo di liberazione del principio attivo.

Tali sistemi possono essere suddivisi in:

- matrici inerti
- matrici idrofile gelificabili
- matrici idrofile erodibili

Da un punto di vista generale la velocità di diffusione (cessione) del farmaco da una matrice polimerica può essere descritto dalla prima legge di Fick:

$$\frac{DM}{dt} = \frac{A D K \Delta C}{h}$$



$DM/dt$  = quantità di farmaco liberata per unità di tempo

$A$  = area disponibile al rilascio

$D$  = coefficiente di diffusione

$K$  = coefficiente di partizione del farmaco

$\Delta C = (C - C_s)$  gradiente di concentrazione ai due capi dello strato da attraversare

$h$  = spessore dello strato da attraversare

Nel settore farmaceutico le matrici idrofile gelificabili e/o erodibili, prodotte per compressione costituiscono di gran lunga il sistema a rilascio modificato, per uso orale, più largamente utilizzato per la semplicità di produzione e per il basso costo. Presentano però alcuni svantaggi ed in particolare la cessione del principio attivo veicolato non avviene a velocità costante ma variabile nel tempo: quando la matrice viene a contatto con fluidi acquosi o liquidi biologici la velocità di cessione risulta notevolmente elevata e diminuisce progressivamente e, quando il sistema si sta esaurendo, nella fase finale il rilascio diviene eccessivamente lento.



Dopo somministrazione, da questi sistemi si possono cioè ottenere livelli plasmatici di farmaco a volte anche elevati ma non costanti nel tempo. Questo meccanismo di rilascio può determinare un "burst effect" nella fase iniziale, provocando un rapido assorbimento e la possibile insorgenza di effetti collaterali indesiderati che questi sistemi dovrebbero prevenire. Questo fenomeno è direttamente connesso alle caratteristiche intrinseche della forma farmaceutica ed all'area superficiale della compressa esposta al rilascio che risulta molto elevata all'inizio del

processo e si riduce progressivamente nel tempo.

Esempi di tali forme farmaceutiche sono molteplici e numerosissime sono le realizzazioni di tale tipo che risultano ampiamente descritte in letteratura, come ad esempio riportato nel volume di L.F. Prescott e W.S. Nimmo "Novel drug delivery and its therapeutic application" J. Wiley - New York 1989 e nel volume di S. Dumitriu "Polysaccharides in medicinal applications" M. Dekker - New York 1996.

Le applicazioni farmaceutiche riguardano forme di dosaggio utilizzabili per differenti vie di somministrazione quali la orale, la transdermale, la vaginale, la oculare. Per l'elevata importanza ed il vasto utilizzo della somministrazione orale di farmaci, sicuramente le realizzazioni più numerose e diversificate sono quelle destinate alla via gastrointestinale.

Oltre ai sistemi matriciali, che costituiscono il più semplice e facile approccio ad un rilascio modificato di sostanze attive, la ricerca tecnologica ha sviluppato sistemi più complessi e sofisticati;

Fra le realizzazioni di ampia diffusione merita di essere citato il sistema OROS descritto nel brevetto statunitense U.S. 4.160.020 1979. Si tratta di un sistema costituito da un nucleo contenente il farmaco disperso in un agente osmotico, rivestito da un film rigido, semipermeabile che funge da membrana osmotica che consente il passaggio dell'acqua ma non delle molecole del principio attivo disciolto. Sul rivestimento viene praticato un piccolo foro calibrato. Quando il sistema viene immerso in un liquido acquoso o in un fluido biologico l'acqua viene richiamata all'interno del sistema generando una pressione (osmotica) che spinge la sostanza attiva, o meglio una soluzione concentrata della sostanza





attiva, a fuoriuscire attraverso il foro calibrato. Quando il sistema ha raggiunto l'equilibrio la velocità di cessione risulta costante.

Il sistema descritto risulta però di non facile realizzazione soprattutto nel caso di molecole poco solubili; ad esempio un sistema osmotico che veicoli 90 mg di nifedipina (farmaco scarsamente solubile) richiede un sistema osmotico di circa 1300 mg costituito da una compressa di oltre 13 mm di diametro che certamente non è agevole da somministrare e che non incontra una facile compliance da parte dei pazienti.

#### SOMMARIO

Per superare queste limitazioni e gli inconvenienti sopra riportati abbiamo ora realizzato una nuova forma farmaceutica destinata alla somministrazione orale ed in grado di rilasciare un principio attivo o comunque una sostanza biologicamente attiva, a velocità costante e per un periodo di tempo predeterminabile mediante opportuni test in vitro, senza gli inconvenienti del sistema OROS.

L'innovatività della realizzazione messa a punto, nonché le caratteristiche morfologiche e funzionali del nuovo sistema terapeutico realizzato saranno illustrate nella seguente descrizione dettagliata.

#### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Abbiamo inaspettatamente trovato e forma oggetto del presente brevetto un nuovo sistema di rilascio in grado di cedere una o più sostanze attive in esso veicolate ad una velocità e per una durata di tempo predeterminabili.

Tale sistema, rappresentato nella Figura 2, è costituito da una compressa farmaceutica (nucleo) rivestita con un film di materiale

polimerico insolubile ed impermeabile all'acqua, caratterizzata dal fatto che su detto rivestimento vengono praticate una o più incisioni delimitanti un'area di dimensioni e forma geometrica esattamente programmabili e definite. A contatto con acqua o con fluidi biologici, la porzione del film di rivestimento interno alla/alle incisioni si stacca ed il principio attivo contenuto nel sistema terapeutico viene rilasciato attraverso la superficie della compressa rimasta scoperta.

La/le incisioni vengono preferibilmente praticate mediante raggio laser.

E' importante il fatto che è possibile ottenere il sistema terapeutico rivendicato utilizzando le tecnologie produttive attualmente in uso, cioè il sistema è immediatamente trasferibile a livello industriale, in particolare per quanto riguarda il sistema di incisione del rivestimento mediante raggio laser.

a) Il nucleo può essere costituito oltre che dalla sostanza attiva anche da altri componenti, eccipienti e materiali polimerici caratterizzati da diversa solubilità, da diversa idrofilia, differente velocità di idratazione e di erosione e/o di gelificazione.

Usualmente tali tipi di compresse vengono indicate come matrici polimeriche a rilascio modificato e sono progettate preferibilmente per la somministrazione orale di sostanze biologicamente attive.

La formulazione della compressa utilizzata nella presente invenzione comprende materiali polimerici idrofili e/o materiali lipofili in differente percentuale ed è caratterizzata dal fatto che il rilascio della o delle sostanze attive contenute avviene, in funzione della struttura della compressa, secondo cinetiche pre-programmabili mediante opportuni



test in vitro.

Una delle caratteristiche della compressa dell'invenzione consiste nel fatto che nella preparazione del nucleo vengono utilizzate, oltre al/ai principi attivi, anche sostanze polimeriche in grado di modulare (rallentare e/o accelerare) la cessione del/dei principi attivi.

Quali principi attivi possono essere impiegati farmaci antiinfiammatori non steroidei (NSAID) quali diclofenac sodico, indometacina, ibuprofene, ketoprofene, diflunisal, piroxicam, naproxene, flurbiprofene, tolmetin sodico, oppure antiinfiammatori steroidei o sostanze induttrici del sonno e tranquillanti come diazepam, nitrazepam, flurazepam, oxazepam, clordiazepossido, medazepam, lorazepam oppure principi attivi per il controllo dell'ipertensione come Ace inibitori o calcioantagonisti quali enalapril, nifedipina, nitrendipina, nicardipina o diltiazem, propranololo, atenololo, pindololo, prazosin, ramipril, spirapril, spironolattone, metipranololo, molsidomina, moxonidina, nadololo, nadoxololo, levodopa, metoprololo, timololo oppure farmaci antiistaminici e/o antiasmatici quali efedrina terfenadina, teofillina, clorfeniramina, oppure antibiotici beta lattamici soli ed in associazione e loro derivati quali ampicillina, amoxicillina, cefradina, loro sali o derivati, ed in particolare in associazione con inibitori delle beta-lattamasi quali acido clavulanico. In detta matrice polimerica possono essere veicolate: sostanze attive destinate al trattamento di malattie croniche quali ad esempio farmaci attivi sul sistema cardiovascolare, antiaritmici, stimolanti cardiaci, vasodilatatori, antiipertensivi, sostanze antiadrenergiche ad azione centrale e periferica oppure sostanze ad azione sulla muscolatura liscia



*Handwritten signature*

arteriolare, sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, antiipertensivi e diuretici in associazione, diuretici antiparkinsoniani e farmaci destinati alla cura del morbo di Alzheimer e di Parkinson.

La preparazione delle compresse (nucleo) può essere effettuata mediante le usuali tecniche di compressione della miscela di polveri o granulati ed operando a pressioni comprese fra 1000 e 5000 Kg/cm<sup>2</sup>.

Quali sostanze polimeriche nella preparazione di detta matrice (o nucleo) possono essere impiegati ad esempio polivinilpirrolidone, idrossipropilmetilcellulosa a peso molecolare da 2.000 a 4.000.000, sodio carbossimetil-cellulosa, carbossimetilamido, copolimero potassio metacrilato-divinilbenzene, polivinilalcoli, idrossipropilcellulosa a peso molecolare da 2.000 a 4.000.000, poliossietilene (PEO) di peso molecolare compreso fra 100 e 10.000.000 carbossivinilpolimeri, polivinilalcoli con peso molecolare compreso tra 10.000 e 1.000.000, glucani, scleroglucani, mannani, carragenani, galattomannani, gellani, xantani, acido alginico e derivati, polianidridi, poliamminoacidi, poli-(metil vinil eteri/ anidride maleica) carbossimetilcellulosa e derivati, etilcellulosa, metilcellulosa e derivati cellulosici in generale, amidi, derivati degli amidi, alfa, beta, gamma ciclodestrina e derivati delle destrine e copolimeri dei sopra citati polimeri.

Dette sostanze polimeriche costituiscono dall'1% al 90% del peso della matrice (o nucleo), ma preferibilmente fra il 5% ed il 50%.

Per tutti i polimeri citati esistono in commercio diversi tipi, farmaceuticamente accettabili, caratterizzati da differenti proprietà chimico fisiche, di solubilità e di gelificazione. In particolare, per quanto

riguarda l'idrossipropilmetilcellulosa possono essere impiegati vari tipi con diverso peso molecolare (da 1.000 a 4.000.000) e con diverso grado di sostituzione. Detti tipi di idrossipropilmetilcellulosa presentano caratteristiche differenziate essendo prevalentemente erodibili o prevalentemente gelificabili, in funzione della viscosità e del grado di sostituzione (D.S.) presentato nella catena polimerica.

Nella formulazione di detto nucleo possono inoltre trovare impiego sostanze che facilitano la disgregazione del compatto quali i disgreganti comunemente impiegati in campo farmaceutico e ben noti all'esperto del settore e/o i superdisgreganti quali, ad esempio il polivinilpirrolidone reticolato, la sodiocarbossimetilcellulosa reticolata, il sodio amidoglicolato, la cellulosa microcristallina. Per favorire il rilascio della sostanza attiva possono inoltre venire utilizzate miscele effervescenti, farmaceuticamente accettabili e note all'esperto del settore.

Caratteristica fondamentale della nuova realizzazione è costituita dal fatto che oltre ai polimeri idrofili, precedentemente citati, nella formulazione possono trovare impiego sostanze lipofile e/o sostanze di natura anfifilica nelle quali la porzione idrofila può essere rappresentata da polialcoli mentre la parte lipofila è rappresentata da acidi grassi insaturi o saturi, sotto forma di olii vegetali idrogenati. L'associazione della porzione idrofila con la catena lipidica viene ottenuto mediante reazioni di esterificazione o parziale alcolisi di oli vegetali idrogenati da parte di molecole di PEG o di glicerolo o di altro poliolo. Si ottengono in tal modo composti caratterizzati da un diverso grado di idrofilia che può essere valutato mediante la determinazione del valore di HLB



(Hydrophylic-Lipophylic Balance). Sono disponibili trigliceridi con HLB compreso fra 1 e 2, digliceridi con HLB compreso fra 2 e 3, monogliceridi con HLB compreso fra 3 e 4, diesteri del PEG con HLB compreso fra 6 e 15, monoesteri del PEG con HLB compreso fra 10 e 17, trigliceridi con HLB compreso fra 1 e 2. In pratica aumentando il valore di HLB aumenta il carattere idrofilo e, ovviamente, diminuisce il carattere lipofilo.

Infine possono trovare impiego eccipienti di normale impiego nella tecnica farmaceutica quali mannitolo, lattosio, sorbitolo, xilitolo, talco, acido stearico, sodio benzoato, magnesio stearato, silice colloidale ed altri come glicerile monostearato, olio di ricino idrogenato, cere, gliceridi mono- bi- e trisostituiti, glicerilpalmitostearato, glicerile behenato, alcool cetilico.

Quando si voglia favorire la penetrazione di acqua e/o fluidi acquosi nel nucleo, vengono introdotti diluenti idrofili quali mannitolo, lattosio, amidi di diversa origine, sorbitolo, xilitolo oppure vengono introdotte nella formulazione sostanze bagnanti e/o in generale favorenti la penetrazione di acqua nel compatto.

Quando si voglia invece rallentare la penetrazione di acqua e/o fluidi acquosi nel nucleo, vengono introdotti diluenti idrofobi quali glicerile monostearato, olio di ricino idrogenato, cere e gliceridi mono-bi-trisostituiti.

Inoltre possono essere impiegate nel nucleo sostanze diluenti, leganti, lubrificanti, tamponanti, antiaderenti, glidanti, plasticizzanti, ed altre sostanze in grado di conferire a detto strato le desiderate caratteristiche come sarà meglio precisato negli esempi riportati più avanti.

b) La compressa che costituisce il nucleo del nuovo sistema di rilascio secondo la presente invenzione viene rivestita completamente, per filmatura in bassina o con altro procedimento industrialmente applicabile, con opportuni rivestimenti, impermeabili e insolubili, che impediscono il rilascio del principio attivo dalla superficie rivestita.

Per il rivestimento di dette compresse possono trovare impiego materiali polimerici insolubili in acqua quali acrilati, metacrilati ed etilcellulosa.

Il procedimento di filmatura può essere effettuato con il classico metodo in bassina, oppure in bassina perforata o in letto fluidizzato, secondo processi noti all'esperto del settore.

Per ottenere un rivestimento omogeneo ed applicato in modo uniforme su tutta la superficie della compressa, nella composizione della soluzione o sospensione di rivestimento, vengono utilizzate sostanze plasticizzanti quali trietilcitrate, etile ftalato, butile ftalato, dietilsebacato, glicole propilenico, poliossietilenglicoli a differente peso molecolare, olio di ricino. Vengono inoltre utilizzate sostanze coloranti e/o opacizzanti in relazione alle caratteristiche desiderate del rivestimento.

Detto rivestimento, prima dell'operazione di incisione mediante raggio laser, costituisce dallo 0.2 al 30% del peso della compressa ma preferibilmente dal 2 al 25%.

c) Sul solo rivestimento vengono quindi praticate una o più incisioni delimitanti un'area del rivestimento di forma geometrica predeterminata e di dimensioni esattamente controllate; la/le incisioni possono essere praticate su una parte qualunque del rivestimento della compressa, preferibilmente su una faccia, ed ha dimensioni comprese tra il 2% e



*Handwritten signature or mark.*

l'80% e preferibilmente tra il 5% ed il 70% della superficie totale del rivestimento

Il rivestimento viene asportato mediante l'utilizzo di un raggio laser che crea una precisa incisione di forma geometrica predeterminata (nel caso più semplice un cerchio) e di area definita con estrema precisione in modo che venga inciso il solo rivestimento senza che siano interessate le parti sottostanti della compressa. L'incisione del rivestimento mediante raggio laser può essere effettuata su una o su entrambe le facce della compressa, praticando una sola incisione o più incisioni in modo da ottenere un'area superficiale libera, in grado di consentire il rilascio della sostanza attiva contenuta, alla velocità desiderata ed in un intervallo di tempo predeterminato per interazione con il mezzo di dissoluzione.

L'incisione del rivestimento consente la penetrazione del fluido di dissoluzione. Il contatto con l'acqua o con il fluido biologico determina l'inizio della erosione e/o della lenta gelificazione dei costituenti del sistema matriciale con conseguente sollevamento della parte di film interna all'incisione, il rivestimento si stacca provocando l'esposizione della superficie del nucleo e quindi la piena interazione fra il mezzo di dissoluzione e il nucleo contenente la sostanza attiva.

Il nuovo sistema di rilascio controllato secondo la presente invenzione è quindi caratterizzato dal fatto che il rilascio del principio attivo contenuto nella compressa per interazione con il mezzo di dissoluzione può avvenire soltanto attraverso il/i fori praticati nel rivestimento e quindi ad una velocità che dipenderà dall'area esposta e non dalla pressione osmotica.



Più precisamente, la quota di farmaco comincia ad essere rilasciata soltanto attraverso il/i fori praticati nel rivestimento, ad una velocità che dipenderà dall'area esposta al contatto con acqua o con fluidi biologici e quindi, nel caso che il/i fori siano circolari, dal diametro del/dei fori.

Secondo un'ulteriore applicazione della presente invenzione sulla compressa filmata e che presenta uno o più incisioni sul rivestimento insolubile, come precedentemente descritto, viene applicato un secondo rivestimento polimerico gastro-resistente ed enterosolubile, ad esempio a base di copolimeri acrilici e metacrilici, cellulosa aceto-ftalato, cellulosa aceto-propionato, cellulosa trimellitato ed altri derivati naturali sintetici o semisintetici della cellulosa, della idrossipropilcellulosa, della idrossipropilmetilcellulosa, ad esempio idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato.

Questo consente un ulteriore controllo del rilascio in quanto in ambiente gastrico la sostanza attiva veicolata nel sistema non viene ceduta ed il sistema si attiva solo a livello enterico, quando il rivestimento enterosolubile va incontro a solubilizzazione. Il rilascio del principio attivo veicolato inizia soltanto dopo tale solubilizzazione ed avverrà soltanto attraverso il foro praticato nel rivestimento di materiale polimerico impermeabile.

Questa configurazione della compressa consente che la sostanza attiva venga rilasciata soltanto a livello enterico e può essere utilizzata per ottenere il rilascio di farmaci sino alla porzione distale del tratto enterico, per un rilascio a livello del colon o del retto.

Un ulteriore oggetto della presente invenzione è un procedimento per la



preparazione del sistema terapeutico dell'invenzione. Tale procedimento prevede la preparazione di una compressa rivestita secondo tecniche tradizionali, note all'esperto del ramo, seguita dall'incisione del rivestimento della compressa mediante l'utilizzo di un raggio laser.

In particolare, le compresse filmate vengono posizionate su un piano orizzontale e una faccia della compressa viene incisa per esposizione al fascio di un raggio laser. La durata dell'esposizione al raggio laser dipenderà dallo spessore del rivestimento e dalla potenza dell'apparecchio laser utilizzato. Ad esempio, se si utilizza un apparecchio laser da 20W è necessaria un'esposizione di 100 millisecondi per incidere un rivestimento di 100  $\mu\text{m}$ .

Il sistema di rilascio dell'invenzione ha il vantaggio di rilasciare il principio attivo veicolato in modo programmato ed è quindi possibile veicolare una quantità di farmaco ridotta, rispetto alle forme ritardo tradizionali, evitando il fenomeno di dose dumping e potendo quindi sopperire a specifiche esigenze terapeutiche con liberazione controllata dei principi attivi.

Negli esempi che verranno descritti a corredo della presente domanda, verranno meglio illustrate le caratteristiche morfologiche e funzionali dei sistemi terapeutici innovativi rivendicati. In particolare, possono essere preparati sistemi matriciali contenenti un principio attivo solubile. Detti sistemi matriciali sono poi rivestiti completamente con un rivestimento insolubile (ad esempio a base di etilcellulosa), su cui può essere applicato a sua volta un secondo rivestimento gastroresistente ed enterosolubile (ad esempio a base di copolimero acrilico e metacrilico o



di diversa composizione), come é noto all'esperto del settore.

Gli esempi e i risultati ottenuti nelle forme descritte meglio evidenziano le caratteristiche progettuali e funzionali del nuovo sistema.

Esempio 1: Preparazione di una serie di (5.000) compresse contenenti quale principio attivo 120 mg di Diltiazem

1.a - Composizione della matrice

|  |          |
|--|----------|
| Diltiazem HCl                              | 120.0 mg |
| Idrossipropilmetilcellulosa (Methocel E4M) | 60.0 mg  |
| Lattosio (FU)                              | 60.0 mg  |
| Metilcellulosa (Methocel A4)               | 0.7 mg   |
| Magnesio stearato(FU)                      | 2.0 mg   |
| Silice colloidale (Siloyd 244)             | 1.0 mg   |
| Totale                                     | 243.7 mg |

Le opportune quantità di Diltiazem, lattosio e Idrossipropilmetilcellulosa (Methocel E4M) vengono miscelate in miscelatore a V. La miscela omogenea viene bagnata con una soluzione acquosa di metilcellulosa. La massa umida viene forzata su griglia da 25 mesh ottenendo un granulato che viene essiccato in stufa fino a peso costante, addizionato del magnesio stearato e della silice colloidale e quindi miscelato in miscelatore a V per 15 min.

Il granulato così ottenuto viene impiegato per la preparazione delle compresse come riportato al successivo punto 1.b.

1.b - Preparazione delle compresse

Il granulato ottenuto secondo quanto precedentemente riportato e secondo schemi ben noti a tutti gli esperti del settore, viene caricato



*[Handwritten signature]*

nella tramoggia di carico di una comprimitrice rotativa (Piccola - Ronchi-Milano).

La macchina comprimitrice, equipaggiata con punzoni bombati di 10.0 mm di diametro, è regolata in modo da produrre compresse da 243.7 mg contenente il principio attivo (pari a 120 mg di diltiazem).

#### 1.c - Processo di filmatura

Composizione percentuale del rivestimento:

---

|   |         |
|---|---------|
| Copolimero dell'Acido acrilico e metacrilico (Eudragit L 30 D Rohm Pharma, D) ..... | 18.50 % |
| Talco ( C. Erba, Milano, I ) .....  | 5.60 %  |
| Trietilcitrate ( C. Erba, Milano, I ) .....   | 1.80 %  |
| Acqua .....   | 74.10 % |
| <hr/>   |         |
| Totale .....  | 100.00% |

Il processo di filmatura viene effettuato utilizzando una bassina per rivestimento rapido (Manesty Accela-Cota) spruzzando, mediante un sistema "air-less" una dispersione acquosa al 30% del Copolimero dell'Acido acrilico e metacrilico (Eudragit L 30 D) nella quale è stato solubilizzato il trietilcitrate. Si opera con una temperatura dell'aria di ingresso di circa 40-50°, secondo la tecnica nota ad ogni esperto del settore, ottenendo compresse completamente ricoperte da un film uniforme del materiale polimerico sopra riportato.

#### 1.d - Incisione del rivestimento

Le compresse filmate, ottenute come descritto al precedente punto 1.c, vengono posizionate su un piano orizzontale in modo da presentare una faccia esattamente sotto il fascio del raggio laser prodotto da un apparecchio laser a CO2 da 20W.

Vengono praticate, centralmente sulla superficie (rivestimento) di una faccia della compressa, incisioni circolari di diametro 5.0 mm oppure 7.0 mm sul solo rivestimento.

La/le incisioni vengono praticate in un tempo di circa 100 millesimi di secondo ed interessa uno spessore di circa 100 micrometri, pari allo spessore del rivestimento.

#### 1.e - Test di dissoluzione

Per valutare le caratteristiche di cessione del principio attivo dai sistemi preparati e descritti nell'esempio 1.c ed 1.d, rispettivamente compresse prive di rivestimento e compresse con il rivestimento inciso circolarmente (con diametro rispettivamente di 5.0 mm oppure 7.0 mm), viene utilizzata l'apparecchiatura 2, paddle (USP XXII) operando a 100 r.p.m. ed utilizzando quale fluido di dissoluzione 1l di acido cloridrico a pH 1.0. La cessione del principio attivo viene seguita mediante determinazione spettrofotometrica U.V. a 236nm utilizzando un sistema automatico di campionamento e lettura (Beckman). A contatto con il fluido di dissoluzione, la parte di rivestimento che era stata interessata dal processo di incisione laser si solleva per il leggero rigonfiamento della compressa lasciando libera una superficie circolare del nucleo di diametro 5.0 mm (pari ad un'area di circa 19.5 mm<sup>2</sup>) oppure 7.0 mm (pari ad un'area di circa 38.5 mm<sup>2</sup>).

I risultati delle prove effettuate sono riportati in Tabella I°.

TABELLA I°

| Tempo (min) | % rilasciata<br>compressa non rivestita | % rilasciata<br>foro 19.5 mm <sup>2</sup> | % rilasciata<br>foro 38.5 mm <sup>2</sup> |
|-------------|---|---|---|
| 30          | 19.6                                    | 0.7                                       | 1.9                                       |
| 60          | 32.8                                    | 2.4                                       | 4.0                                       |
| 120         | 48.7                                    | 4.7                                       | 8.7                                       |
| 240         | 74.2                                    | 9.1                                       | 19.8                                      |
| 360         | 91.0                                    | 12.6                                      | 27.2                                      |
| 480         | 100.7                                   | 16.2                                      | 34.5                                      |
| 720         |   | 20.1                                      | 50.9                                      |
| 960         |   | 28.7                                      | 64.3                                      |
| 1200        |   | 42.0                                      | 78.9                                      |

Come si può facilmente rilevare dall'analisi della tabella risulta evidente che dalla compressa non filmata il principio attivo viene ceduto in circa 7-8 ore. Rispetto alle compresse non filmate, le compresse con il rivestimento inciso presentano una velocità di rilascio del principio attivo controllata. In particolare, il principio attivo può essere ceduto a differenti velocità in funzione dell'area del foro praticato sul rivestimento. A parità di composizione, dalla compressa filmata con il foro circolare da 7.0 mm sul rivestimento (pari a 38.5 mm<sup>2</sup>) il principio attivo viene ceduto ad una velocità superiore rispetto al sistema con il foro da 5.0 mm. (pari a 19.5 mm<sup>2</sup>). Questo risultato risponde pienamente agli obiettivi dell'invenzione. Occorre sottolineare che dalla compressa non filmata il principio attivo viene rilasciato più rapidamente.

Esempio 2: Preparazione di una serie di (5.000) compresse contenenti quale principio attivo 120 mg di Diltiazem.



In questa formulazione viene utilizzato un diverso tipo di idrossipropilmetilcellulosa, a più basso peso molecolare, che consente di ottenere una velocità di cessione del principio attivo diversa rispetto a quella osservata nell'Esempio 1.

2.a - Composizione della matrice:

|   |          |
|---|----------|
| Diltiazem HCl                               | 120.0 mg |
| Idrossipropilmetilcellulosa (Methocel E50)  | 60.0 mg  |
| Lattosio (FU)                               | 60.0 mg  |
| Polivinilpirrolidone (Plasdone K30 -I.S.P.) | 8.0 mg   |
| Magnesio stearato(FU)                       | 1.0 mg   |
| Silice colloidale (Silloyd 244)             | 0.5 mg   |
| Totale                                      | 249.5 mg |

Le opportune quantità di Diltiazem con lattosio e Idrossipropilmetilcellulosa (Methocel E50) vengono miscelate in miscelatore a V per 15 min. Si ottiene una miscela omogenea che viene bagnata con una soluzione idroalcoolica di polivinilpirrolidone. La massa umida viene forzata su griglia da 25 mesh, ottenendo un granulato che viene essiccato in stufa fino a peso costante; addizionato del magnesio stearato e della silice colloidale e quindi miscelato in miscelatore a V per 15 min.

La miscela così ottenuta viene impiegata per la preparazione delle compresse come riportato al successivo punto 2.b.

2.b - Preparazione delle compresse

Il granulato ottenuto secondo quanto precedentemente riportato e secondo schemi ben noti a tutti gli esperti del settore, viene caricato



*Handwritten signature or initials.*

nella tramoggia di carico di una comprimitrice rotativa (Piccola - Ronchi-Milano)

La macchina comprimitrice, equipaggiata con punzoni bombati di 10.0 mm di diametro, è regolata in modo da produrre compresse da 249.5 mg contenente il principio attivo (pari a 120 mg di diltiazem)

#### 2.c - Processo di filmatura

Composizione percentuale del rivestimento:

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| Surelease (Colorcon U.K) ..... | 70.00 % |
| Acqua .....                    | 30.00 % |
| Totale .....                   | 100.00% |

Il processo di filmatura viene effettuato utilizzando una bassina per rivestimento rapido (Manesty Accela-Cota) spruzzando, mediante un sistema "air-less" una dispersione acquosa al 70 % del Surelease; Questa dispersione filmogena, disponibile sul mercato, è costituita da una dispersione acquosa di etilcellulosa e contiene come agente plasticizzante dietilsebacato e come stabilizzante acido oleico; la dispersione acquosa viene diluita con acqua prima dell'impiego. Si opera con una temperatura dell'aria di ingresso di circa 40-50°, secondo la tecnica nota ad ogni esperto del settore, ottenendo compresse completamente ricoperte da un film uniforme di circa 30 mg, del materiale polimerico sopra riportato.

#### 2.d – Asportazione di una porzione nota di rivestimento

Le compresse filmate, ottenute come descritto al precedente punto 2.c, vengono posizionate su un piano orizzontale in modo da presentare una



faccia esattamente sotto il fascio del raggio laser prodotto da un apparecchio laser a CO2 da 20W.

Vengono praticate, centralmente sulla superficie di una faccia della compressa, incisioni circolari di diametro 5.0 mm oppure 7.0 mm sul solo rivestimento.

L'incisione viene praticata in un tempo di circa 100 millesimi di secondo ed interessa uno spessore di circa 100 micrometri pari allo spessore del rivestimento.

#### 2.e - Test di dissoluzione.

Per valutare le caratteristiche di cessione del principio attivo dai sistemi preparati e descritti nell'esempio 2.c ed 2.d, rispettivamente compresse non filmate e compresse con il rivestimento che riporta incisioni circolari di diametro 5.0 mm oppure 7.0 mm sul solo rivestimento, viene utilizzata l'apparecchiatura 2, paddle (USP XXII) operando a 100 r.p.m. ed utilizzando quale fluido di dissoluzione 1l di acido cloridrico a pH 1.0. La cessione del principio attivo viene seguita mediante determinazione spettrofotometrica U.V. a 236nm utilizzando un sistema automatico di campionamento e lettura (Beckman). A contatto con il fluido di dissoluzione, la parte di rivestimento che era stata interessata dal processo di incisione laser si solleva per il leggero rigonfiamento della compressa lasciando libera una superficie del nucleo rispettivamente di 19.5 mm<sup>2</sup> oppure 38.5 mm<sup>2</sup>. I risultati delle prove effettuate sono riportati in Tabella II°.

TABELLA II°

| Tempo (min) | % rilasciata<br>compressa non rivestita | % rilasciata<br>foro 19.5 mm <sup>2</sup> | % rilasciata<br>foro 38.5 mm <sup>2</sup> |
|-------------|---|---|---|
| 15          | 19.5                                    | 0   | 0   |
| 30          | 39.4                                    | 1.2                                       | 3.5                                       |
| 60          | 72.5                                    | 3.8                                       | 12.7                                      |
| 90          | 93.1                                    | 8.1                                       | 22.8                                      |
| 120         | 100.8                                   | 12.6                                      | 32.5                                      |
| 180         |   | 23.3                                      | 50.7                                      |
| 240         |   | 38.7                                      | 68.4                                      |
| 300         |   | 59.5                                      | 88.2                                      |
| 360         |   | 80.5                                      | 95.6                                      |
| 420         |   | 93.8                                      | 96.0                                      |
| 480         |   | 97.8                                      | 98.8                                      |
| 540         |   | 98.3                                      |   |
| 600         |   | 99.4                                      |   |

Come si può facilmente rilevare dall'analisi della tabella risulta evidente che dalla compressa non filmata il principio attivo viene ceduto in circa 2 ore. Rispetto alle compresse non rivestite, le compresse con il rivestimento inciso presentano una velocità di rilascio del principio attivo controllata. Il principio attivo può essere ceduto a differenti velocità in funzione dell'area del foro praticata sul rivestimento. A parità di composizione dalla compressa filmata con il foro circolare da 7.0 mm sul rivestimento (pari a 38.5 mm<sup>2</sup>) il principio attivo viene ceduto ad una velocità superiore rispetto al sistema con il foro da 5.0 mm. (pari a 19.5 mm<sup>2</sup>). Questo risultato risponde pienamente agli obiettivi dell'invenzione.

Esempio 3: Preparazione di una serie di (5.000) compresse contenenti quale principio attivo 180 mg di Diltiazem

## 3.a - Composizione della matrice:

|   |          |
|---|----------|
| Diltiazem HCl                               | 180.0 mg |
| Idrossipropilmetilcellulosa (Methocel E50)  | 90.0 mg  |
| Lattosio (FU)                               | 90.0 mg  |
| Polivinilpirrolidone (Plasdone K30 -I.S.P.) | 12.0 mg  |
| Talco (FU)                                  | 4.0 mg   |
| Magnesio stearato(FU)                       | 2.0 mg   |
| Silice colloidale (Siloyd 244)              | 0.5 mg   |
| Totale                                      | 378.5 mg |

Le opportune quantità di Diltiazem con lattosio e Idrossipropilmetilcellulosa (Methocel E50) vengono miscelate in miscelatore a V per 15 min. Si ottiene una miscela omogenea che viene bagnata con una soluzione idroalcoolica di polivinilpirrolidone. La massa umida viene forzata su griglia da 25 mesh, ottenendo un granulato che viene essiccato in stufa fino a peso costante; addizionato del talco, del magnesio stearato e della silice colloidale e quindi miscelato in miscelatore a V per 15 min.

La miscela così ottenuta viene impiegata per la preparazione delle compresse come riportato al successivo punto 3.b.

## 3.b - Preparazione delle compresse

Il granulato ottenuto secondo quanto precedentemente riportato e secondo schemi ben noti a tutti gli esperti del settore, viene caricato nella tramoggia di carico di una comprimitrice rotativa (Piccola - Ronchi-Milano)

La macchina comprimitrice, equipaggiata con punzoni bombati di 10.0 mm di diametro, è regolata in modo da produrre compresse da 378.5 mg contenente il principio attivo (pari a 180 mg di diltiazem)



**3.c - Processo di filmatura**

Composizione percentuale del rivestimento:

---

|   |         |
|---|---------|
| Copolimero dell'Acido acrilico e metacrilico (Eudragit L 30 D |         |
| Rohm Pharma, D) .....   | 18.50 % |
| Talco ( C. Erba, Milano, I ) .....                            | 5.60 %  |
| Trietilcitrate ( C. Erba, Milano, I ) .....                   | 1.80 %  |
| Acqua .....   | 74.10 % |
| <hr/>   |         |
| Totale  | 100.00% |

Il processo di filmatura viene effettuato utilizzando una bassina per rivestimento rapido (Manesty Accela-Cota) spruzzando, mediante un sistema "air-less" una dispersione acquosa al 30% del Copolimero dell'Acido acrilico e metacrilico (Eudragit L 30 D) nella quale è stato solubilizzato il trietilcitrate. Si opera con una temperatura dell'aria di ingresso di circa 40°-50°C, secondo la tecnica nota ad ogni esperto del settore, ottenendo compresse completamente ricoperte da un film uniforme del materiale polimerico sopra riportato.

**3.d – Incisione del rivestimento**

Le compresse filmate, ottenute come descritto al precedente punto 3.c, vengono posizionate su un piano orizzontale in modo da presentare una faccia esattamente sotto il fascio del raggio laser prodotto da un apparecchio laser a CO2 da 20W.

Vengono praticate, centralmente sulla superficie (rivestimento) di una faccia della compressa, incisioni circolari di diametro 5.0 mm oppure 7.0 mm sul solo rivestimento.



L'incisione viene praticata in un tempo di circa 100 millesimi di secondo ed interessa uno spessore di circa 100 micrometri pari allo spessore del rivestimento.

### 3.e - Test di dissoluzione.

Per valutare le caratteristiche di cessione del principio attivo dai sistemi preparati e descritti nell'esempio 3.c e 3.d, rispettivamente compresse non filmate e compresse con il rivestimento che riporta incisioni circolari di diametro 5.0 mm oppure 7.0 mm sul solo rivestimento, viene utilizzata l'apparecchiatura 2, paddle (USP XXII) operando a 100 r.p.m. ed utilizzando quale fluido di dissoluzione 1l di acido cloridrico a pH 1.0. La cessione del principio attivo viene seguita mediante determinazione spettrofotometrica U.V. a 236nm utilizzando un sistema automatico di campionamento e lettura (Beckman). A contatto con il fluido di dissoluzione, la parte di rivestimento che era stata interessata dal processo di abrasione laser si solleva per il leggero rigonfiamento della compressa lasciando libera una superficie del nucleo rispettivamente di 19.5 mm<sup>2</sup> oppure 38.5 mm<sup>2</sup>. I risultati delle prove effettuate sono riportati in Tabella III°.

TABELLA III°

| Tempo (min) | % rilasciata<br>compressa non rivestita | % rilasciata<br>foro 19.5 mm <sup>2</sup> | % rilasciata<br>foro 38.5 mm <sup>2</sup> |
|-------------|---|---|---|
| 60          | 44.3                                    | 5.5                                       | 10.2                                      |
| 120         | 77.9                                    | 15.1                                      | 23.8                                      |
| 180         | 98.8                                    | 24.6                                      | 40.1                                      |
| 240         | 99.6                                    | 38.0                                      | 57.9                                      |
| 300         | 99.8                                    | 50.8                                      | 72.0                                      |
| 360         | 100.2                                   | 66.0                                      | 85.3                                      |
| 420         | 101.0                                   | 77.2                                      | 93.0                                      |
| 480         | 101.0                                   | 87.0                                      | 98.8                                      |
| 600         | 101.0                                   | 100.1                                     | 100.3                                     |

Come si può facilmente rilevare dall'analisi della tabella risulta evidente che dalla compressa non filmata il principio attivo viene ceduto in circa 3-4 ore. Rispetto alle compresse non rivestite, le compresse con il rivestimento inciso presentano una velocità di rilascio del principio attivo controllata. Il principio attivo può essere ceduto a differenti velocità in funzione dell'area del foro praticata sul rivestimento. A parità di composizione dalla compressa filmata con il foro da 38.5 mm<sup>2</sup> sul rivestimento il principio attivo viene ceduto ad una velocità superiore rispetto al sistema con il foro da 19.5 mm<sup>2</sup>. Questo risultato risponde pienamente agli obiettivi dell'invenzione.

## RIVENDICAZIONI

1. Sistema terapeutico per somministrazione orale di uno o più principi attivi in modo preventivamente programmato caratterizzato dal fatto che comprende un nucleo contenente il/i principi attivi ed un film insolubile in fluidi acquosi che riveste totalmente detto nucleo su cui sono state praticate una o più incisioni che definiscono un'area di dimensione e forma predeterminata in funzione della velocità e dell'andamento del rilascio del/dei principi attivi che si vuole ottenere, detto rilascio avvenendo dall'area del nucleo sottostante la superficie del film di rivestimento delimitata dalla/dalle incisioni che si rimuove quando il sistema terapeutico viene a contatto con fluidi acquosi.
2. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui il nucleo comprende una o più sostanze polimeriche in grado di modulare la cessione del principio attivo.
3. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 2 in cui dette sostanze polimeriche costituiscono tra l'1% e il 90% in peso di detto nucleo.
4. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 3 in cui dette sostanze polimeriche costituiscono tra il 5% e il 50% in peso di detto nucleo.
5. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui il nucleo comprende uno o più agenti disgreganti e/o superdisgreganti.
6. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui il nucleo comprende una o più miscele effervescenti.
7. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui il nucleo comprende diluenti idrofili e/o sostanze bagnanti.
8. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui il nucleo



comprende diluenti idrofobi.

9. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui il nucleo comprende una o più sostanze scelte tra agenti leganti, lubrificanti, tamponanti, antiaderenti, glidanti e plastificanti.
10. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui il film insolubile di rivestimento comprende una o più sostanze plastificanti.
11. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui il film insolubile di rivestimento costituisce dallo 0.2% al 30% in peso della compressa.
12. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 11 in cui il film insolubile di rivestimento costituisce dal 2% al 25% in peso della compressa.
13. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui la/le incisioni definiscono un'area di dimensioni comprese tra il 2% e l'80% della superficie totale del film di rivestimento.
14. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 13 in cui la/le incisioni definiscono un'area di dimensioni comprese tra il 5% e il 70% della superficie totale del film di rivestimento.
15. Sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 in cui sul film di rivestimento insolubile è applicato un secondo film di rivestimento polimerico gastroresistente ed enterosolubile.
16. Procedimento per la realizzazione di un sistema terapeutico secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che la/le incisioni sul film di rivestimento vengono praticate mediante laser.
17. Procedimento secondo la rivendicazione 16 in cui la/le incisioni sul



film di rivestimento vengono praticate con un dispositivo laser a  
sorgente CO2 avente una potenza di 20W.

(MAU/lm) *leu*

Milano, 12 marzo 2002

p. JAGOTEC AG

il Mandatario

*[Signature]*  
Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.



*[Handwritten signature]*

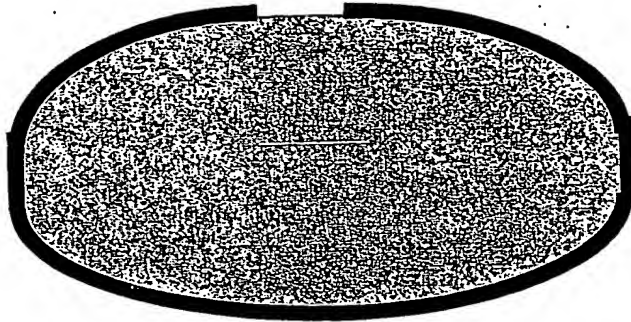


Figura 1

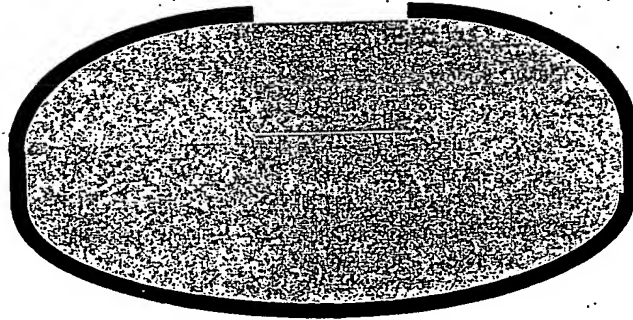


Figura 2

MI 2002A 000515



**Box No. VIII (iv) DECLARATION: INVENTORSHIP** (only for the purposes of the designation of the United States of America)  
*The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

**Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))  
 for the purposes of the designation of the United States of America:**

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. PCT/EP03/02537 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications: MI2002A0005.15 of 12 March 2002 - Italy

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: Ubaldo CONTE

Residence: BUSTO ARSIZIO - Italy  
 (city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: Via Treviglio, 6 - 21052 Busto Arsizio - Italy

Citizenship: Italian

Inventor's Signature: [Signature] Date: 3 June 2003  
 (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent) (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

Name: Lauretta MAGGI

Residence: PAVIA - Italy  
 (city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: Via Folperti, 3 - 27100 Pavia - Italy

Citizenship: Italian

Inventor's Signature: [Signature] Date: 05/06/2003  
 (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent) (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)".

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**